Aus dem Zentralinstitut
für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

HYDROXYÄTHYLSTÄRKE – ABBAUPRODUKTE IN VIVO – ABBAU UND VERÄNDERUNGEN DER MOLEKULARGEWICHTSVERTEILUNG DURCH ∝ AMYLASE IN VITRO

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Karin Schuster-Gossler geb. Schuster
aus Ernsbach

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0106

Aus dem Zentralinstitut
für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

HYDROXYÄTHYLSTÄRKE – ABBAUPRODUKTE IN VIVO – ABBAU UND VERÄNDERUNGEN DER MOLEKULARGEWICHTSVERTEILUNG DURCH ∝ AMYLASE IN VITRO

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Karin Schuster-Gossler geb. Schuster
aus Ernsbach

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter: Professor Dr. V. Hempel
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Heller

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

Danksagung

Ich danke Herrn Prof.Dr.Hempel dafür,daß er mir das Thema der Dissertation zur Verfügung gestellt hat, Herrn Prof.Dr.Heller,daß er mir einen Arbeitsplatz im Labor der chirurgischen Klinik für den praktischen Teil der Arbeit überlassen hat und Herrn Dr.Bauer, durch dessen Unterstützung die Analysen am Biotronik Zuckeranalysator erst ermöglicht wurden.

Inhaltsverzeichnis

1.Inhalt 2

2.Einleitung 4

3.Material und Methoden 7
3.1.Versuchsaufbau 7
3.2.Analytische Methoden 8
3.2.1.Enzymatische Bestimmungen 8
3.2.2.HES Bestimmung 8
3.2.3.Bestimmung reduzierender Zucker nach der Pseudo-Fehling Methode 9
3.3.Molekulargewichtsverteilung von HES 45o.ooo 1o
3.4.In-vitro-Inkubation von HES mit αAmylase 11
3.5.Statistische Überprüfung 11

4.Ergebnisse 12
4.1.Glucose 12
4.2.Maltose 15
4.3.G-6-P und F-6-P 19
4.4.In-Vitro-Inkubation von HES 45o.ooo und HES 5o.ooo 19
4.4.1.Entstehung reduzierender Zucker 19

4.4.2. Molekulargewichtsverteilung in HES 450.000 und deren Änderung durch α-Amylaseeinwirkung 22

5. Diskussion 26

6. Literatur 29

7. Zusammenfassung 34

Lebenslauf 35

2.Einleitung

Seit 1974 wird Hydroxyäthylstärke,im folgenden mit HES abgekürzt,in der Klinik als Plasmaersatzmittel verwendet;Verträglichkeit und Plasmavolumenanstieg sind in mehreren Untersuchungen für gut befunden worden (1o,12,15,27).

Hydroxyäthylstärke ist ähnlich aufgebaut wie das Amylopektin,ein Bestandteil nativer Stärke.Das Molekül ist kugelförmig,die Glucosemonomere sind α1,4 glycosidisch miteinander verbunden,die Verzweigungsstellen α1,6 verknüpft (27).Seine Struktur ist somit der des Glycogens ähnlich (19,21,27,28).

Aufgrund dieser Ähnlichkeit könnte das Molekül rasch durch die αAmylase abgebaut werden,was eine kurze,für ein Plasmaersatzmittel ungünstige,intravasale Persistenz zur Folge hätte.Durch die Substitution der OH-Gruppen der Glucose durch Hydroxyäthylgruppen,die sowohl am C_6 als auch am C_2 und C_3 erfolgt bzw.auch zu polymeren Hydroxyäthylsubstituenten führen kann (1),wird die Spaltbarkeit durch die αAmylase herabgesetzt,die Lebensdauer des Moleküls somit erhöht.

Die Geschwindigkeit der enzymatischen Hydrolyse ist abhängig vom mittleren Substitutionsgrad und von der Stellung der Hydroxyäthylgruppe am Glucosering (18). Je höher der Substitutionsgrad umso langsamer läuft die enzymatische Hydrolyse ab,umso verzögerter wird HES

eliminiert (11,14,18,21,25,27,28).

Dabei ist der Einfluß einer Hydroxylierung in 2 Stellung, d.h. in der Nähe der möglichen Spaltstelle, für die Hemmung der Amylaseaktivität größer als eine Substitution am C_6 (28). Für den Abbau und die Verträglichkeit von HES ist die Stabilität der Bindung der Hydroxyäthylgruppe an den Glucoserest von entscheidender Bedeutung, wobei die gelegentlich auftretenden Nebenerscheinungen, die W. Banks (1,25) auf das Abspalten des toxischen Äthylenglycols zurückführt, nicht als Abbauerscheinungen der HES gedeutet werden können, da sich die Hydroxyäthylgruppe als nicht abspaltbar erwies (4,27).

Der Abbau durch die ∝Amylase kann als gesichert angenommen werden, nachdem Köhler (12,14) und Boon (5) eine Zunahme der Amylaseaktivität im Serum nach HES Infusion fanden, und bei in-vitro-Versuchen ∝Amylase HES hydrolysierte (4,27). Deren Aktivität ist jedoch an eine Sequenz von mindestens drei, vermutlich jedoch fünf, unsubstituierten Glucoseresten im HES-Molekül gebunden (1). Möglicherweise erfolgt die Substitution im Molekül ungleichmäßig, so daß ein Teil der HES-Moleküle bzw. Abschnitte derselben nur schwer von der ∝Amylase hydrolysiert werden können und daher lange im Kreislauf persistieren (11,18).

Tatsächlich wurden sowohl eine lange Verweildauer als auch eine vorübergehende Speicherung im RES beobachtet (4,5,11,14,18,25,27). Der HES-Anteil mit einem Molekulargewicht unterhalb der Nierenschwelle wird rasch elimi-

niert (12,13,19,27).Diese niedermolekularen Bruchstücke wurden mit einem engen Verteilungsbereich im Urin gefunden (4,13,19,2o,27).

Ungeklärt ist die Frage,wie weit der Abbau durch die ∝Amylase geht,d.h.,ob auch Glucose-und Maltosebruchstücke entstehen,oder ob,wie von manchen Autoren vertreten,nur bis zur renalen Durchlässigkeit hydrolysiert wird, wobei diese Moleküle die Abbauprodukte der amylasekatalysierten Hydrolyse darstellen (8,19).Andere Autoren schließen Glucose-und Maltosebildung nicht aus;es wurde auch schon von aus HES gebildetem CO_2 berichtet (4,12,14, 2o,27).Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zwischen HES und Glycogen ist das Auftreten dieser Zucker durchaus denkbar,da ∝Amylase aus Glycogen ein Gemisch aus diesen freisetzt (17).Ziel der vorliegenden Arbeit war es herauszufinden,ob diese beiden Zucker im Serum nach HES Infusion in signifikant erhöhter Konzentration vorliegen und inwieweit dies vom Substitutionsgrad der HES abhängt.Ferner sollte die Veränderung der Molekulargewichtsverteilung,vor allem der hochmolekularen HES, durch ∝Amylaseeinwirkung und die Möglichkeit der Glucose-und Maltosebildung durch ∝Amylase aus HES untersucht werden.

3.Material und Methoden

3.1.Versuchsaufbau

Untersucht wurden 3o stoffwechselgesunde Personen,denen Plasmasteril (HES MG 45o.ooo,MS o,7) bzw. Expafusin (HES MG 5o.ooo,MS o,5-o,55)infundiert wurden.1o Personen (1-1o =Gruppe I)waren freiwillige,gesunde Kontrollpersonen,die innerhalb einer Stunde je 1o ml HES 45o.ooo pro kg Körpergewicht infundiert bekamen,die übrigen 2o waren Patienten der Universitätsfrauenklinik bzw.orthopädischen Klinik und bekamen je 5oo ml HES 45o.ooo (11-2o = Gruppe II)bzw.HES 5o.ooo (21-3o = Gruppe III)im Rahmen eines operativen Eingriffs infundiert,nachdem sie über diese Untersuchung informiert worden waren und ihr Einverständnis gegeben hatten.Alle verwendeten HES-Lösungen waren 6%ig w/v.Die Blutentnahmen erfolgten jeweils vor,1,3,6,24 und 168 Stunden nach Infusionsbeginn. In sämtlichen Seren wurde Glucose und Maltose enzymatisch bestimmt,in denen der Gruppe I zusätzlich Glucose-6-Phosphat und Maltose-6-Phosphat.In vitro wurden HES 45o.ooo und HES 5o.ooo mit αAmylase inkubiert und die Zunahme reduzierender Zücker in Abhängigkeit von der Zeit bestimmt.Ferner wurde die Molekulargewichtsverteilung in HES 45o.ooo vor und nach 1-bzw.168-stündiger αAmylaseeinwirkung untersucht.

3.2.Analytische Methoden

3.2.1.Enzymatische Bestimmungen

Glucose wurde mit der Glucose-Hexokinase-Methode nach Bergmeyer bestimmt (3).

Die Maltosebestimmung erfolgte mit der Glucosidase nach I.Gutmann (9).

Glucose-6-Phosphat und Fructose-6-Phosphat wurden nach Lang und Michal bestimmt (16).

3.2.2.HES Bestimmung

HES wurde nach der Orcin-Schwefelsäure-Methode bestimmt. Dabei wird die Probe im Biotronik Zuckeranalysator ZA 5100 mit dem Orcin-Reagenz (0,1% Orcin in Schwefelsäure)versetzt und in 3 Minuten durch ein 10 m langes Reaktionscoil bei 100°C gepumpt,wobei die HES von der Schwefelsäure hydrolysiert wird und das aus den Glucoseresten entstehende Hydroxymethylfurfural mit Orcin reagiert.Die Extinktion dieses Farbstoffs wird bei 420 nm spektralphotometrisch bestimmt.Zur Eichung werden verschiedene Mengen einer HES Standardlösung verwendet.Als Maß für die HES-Menge in der Probe dient das Integral des Extinktionspeaks,der mit einem Schreiber aufgezeichnet wird.

3.2.3.Bestimmung reduzierender Zucker nach der Pseudo-Fehling Methode

Probe und Reagenz (1 g Na_2Bicinchoninat in 1 M Kaliumcarbonat mit 13 mM Asparaginsäure und 2 mM Kupfersulfat)wurden wie bei der HES Bestimmung im ZA 51oo miteinander gemischt und während 3 Minuten durch das Reaktionscoil bei 1oo°C gepumpt.Der entstandene Cu^{I}- Bicinchoninatkomplex wurde bei 57o nm und 42o nm photometrisch bestimmt und beide Extinktionen mit einem Zweikanalschreiber aufgezeichnet.Wie bei der HES Bestimmung diente auch hier die Kurvenfläche als Maß für den Gehalt an reduzierenden Zuckern.Eine Eichkurve reduzierender Zucker wurde mit Maltose erstellt (Abb.1)und die ermittelten Probenwerte als Maltoseäquivalente ausgedrückt.

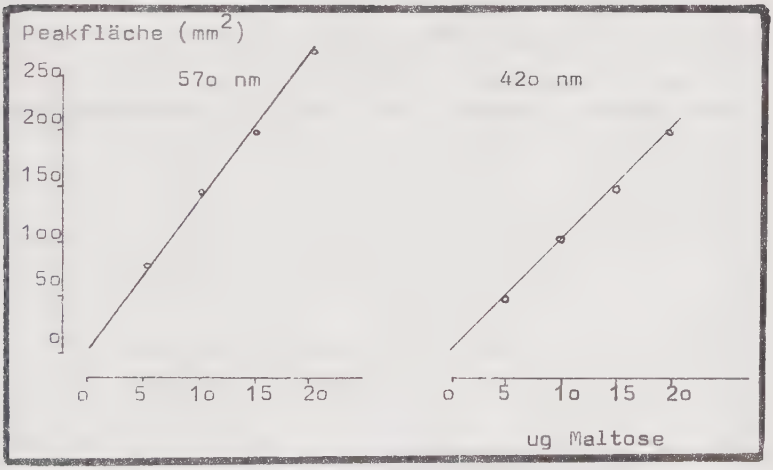


Abb.1:Eichkurven für die Bestimmung reduzierender Zucker

3.3.Molekulargewichtsverteilung von HES 45o.ooo

Zur Auftrennung von HES 45o.ooo in seine verschiedenen Molekulargewichtsfraktionen wurde HES 45o.ooo an BioGel A 1,5 m chromatographiert (Säulenabmessungen:Länge 1 m, Durchmesser o,74 cm).

1 ml der HES 45o.ooo Lösung bzw.des gestoppten in-vitro-Inkubationsansatzes (siehe 3.4.)wurden auf die Säule aufgetragen und mit 1oo mM NaCl mit einer Geschwindigkeit von 3,6 ml/h eluiert.Es wurden 8o Fraktionen zu je 1ml aufgefangen und in diesen HES nach obiger Methode (siehe 3.2.2.)bestimmt.Zur Eichung der Molekulargewichtsbestimmung wurde ein Gemisch von Ferritin (MG 346.ooo),γGlobulin (MG 15o.ooo)und RSA (MG 68.ooo)an der selben Säule chromatographiert (Abb.2),da Polysaccharide mit definiertem Molekulargewicht nicht erhältlich sind.Es kann eine ausreichende Genauigkeit angenommen werden,da HES eine globuläre Gestalt aufweist (22).

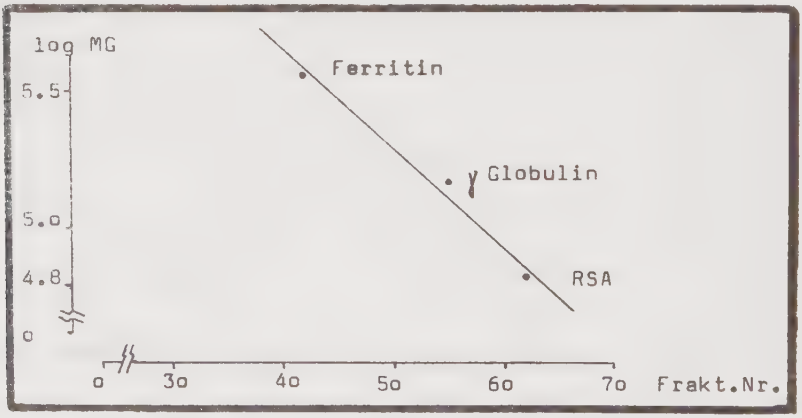


Abb.2:Eichkurve für Molekulargewichtsbestimmung

3.4.In-vitro-Inkubation von HES mit ∝Amylase

Je 6o ml HES 45o.ooo bzw.HES 5o.ooo Lösung (1o mg/ml) wurden mit jeweils 125,25o und 1ooo U ∝Amylase/l mit o,7% NaCl bei 37°C inkubiert.Jeweils 1 ml Proben wurden zu verschiedenen Zeiten (o-72 h)entnommen und durch Zugabe von o,25 ml o,33 M HCl gestoppt.Um möglichen Bakterienbefall zu überprüfen,wurden zu gleichzeitig entnommenen Doppelbestimmungen je 1o ul 1% ige NaN_3 Lösung gegeben und die gesamten Proben bis zur Messung im Kühlschrank aufbewahrt.In den so erhaltenen Proben wurden reduzierende Zucker nach der Pseudo-Fehlingmethode bestimmt.Die azidfreien und azidhaltigen Proben zeigten keinen Unterschied.

3.5.Statistische Überprüfung

Die statistische Beurteilung der Meßergebnisse wurde mit Hilfe der T-Test Methode nach Student durchgeführt.

4.Ergebnisse

4.1.Glucose

Bei allen drei Gruppen erfolgte ein signifikanter Anstieg der Serumglucose,wobei bei 2o% der Probanden mit Blutglucoseanstieg das Maximum der Zunahme bereits nach Infusionsende erreicht war,während 8o% ihr Zunahmemaximum erst nach drei bis sechs Stunden aufwiesen (Abb.3).

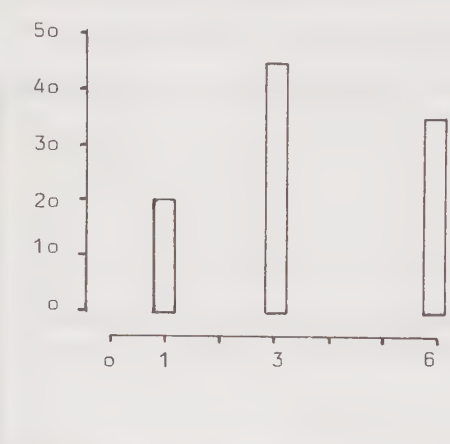
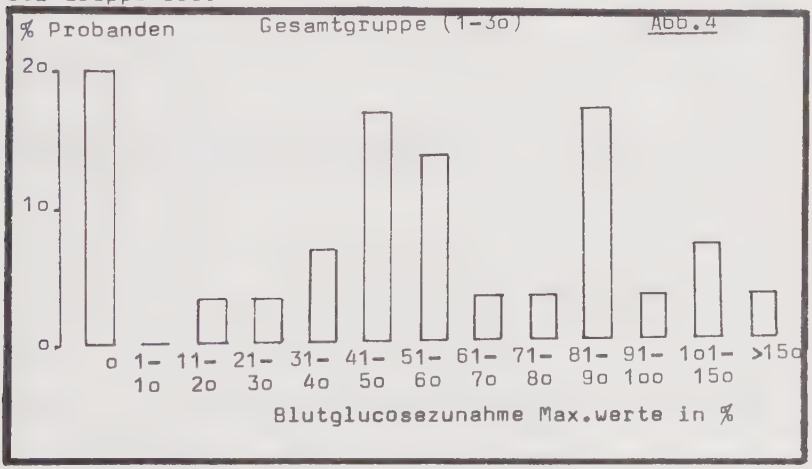


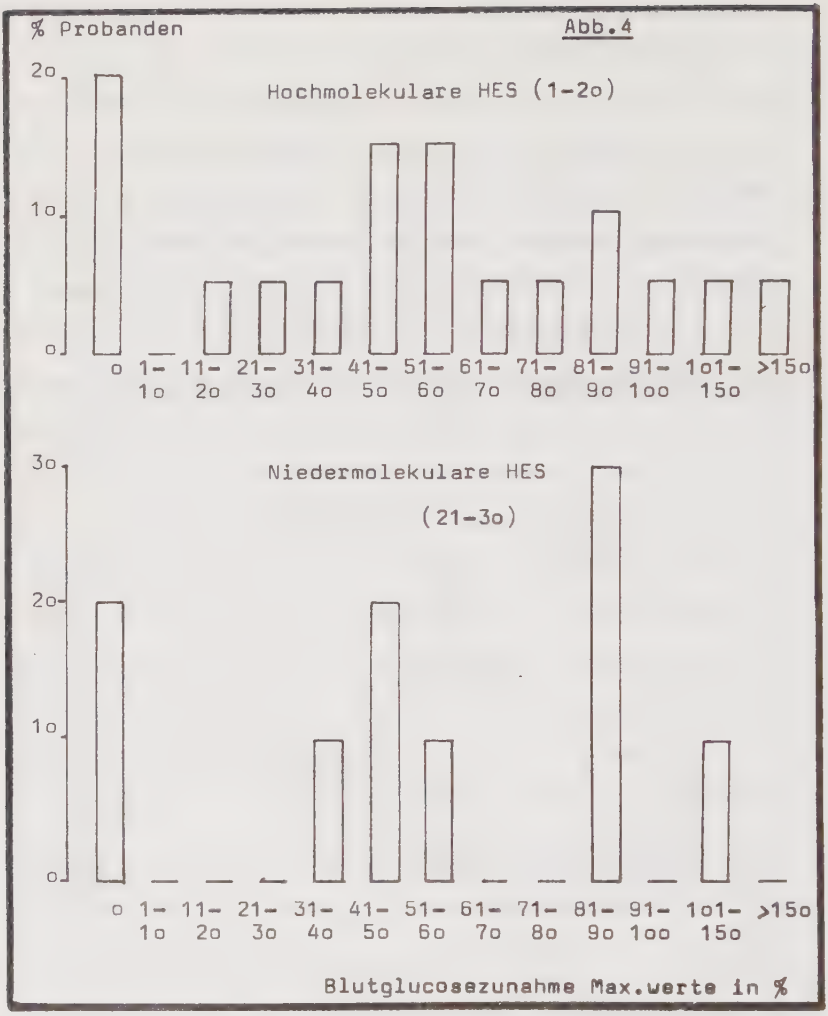
Abb.3

Die Kontrollgruppe zeigte einen durchschnittlichen Serumglucoseanstieg von 3,39 ± o,33 mM (o,61 ± o,o6 mg/ml)auf 5,28 ± o,94 mM (o,95 ± o,17 mg/ml),was einer Zunahme von 55% entspricht,während bei den Gruppen II und III die Glucose von 4,5 ± o,66 mM (o,81 ± o,12 mg/ml)bzw. 4,22 ± o,83 mM (o,76 ± o,15 mg/ml)auf 7,7 ± 2,5 mM

(1,39 ± o,45 mg/ml)bzw.7,38 ± 1,94 mM (1,33 ± o,35 mg/ml) anstieg,was einer Zunahme von 73 bzw.74% entspricht. Dabei nahmen bei den einzelnen Probanden die Glucosespiegel zwischen 1o und über 15o% des Nullwerts zu. Abbildung 4 zeigt eine Häufigkeitsverteilung des Glucoseanstiegs,aufgeteilt in Gesamtgruppe,Gruppe I und II als Empfänger hochmolekularer HES und Gruppe III als Empfänger niedermolekularer HES.Bei allen drei Darstellungen ist eine Häufung im Bereich zwischen 4o und 6o% Glucoseanstieg zu erkennen,während die Häufigkeit des Anstiegs zwischen 8o und 9o% in der Gesamtgruppe auf den hohen Wert in Gruppe III zurückzuführen ist.

Bei einem Durchschnittsgewicht der Probanden von 65,7 kg mit einem daraus folgendem Blutvolumen von ca.5 l ergibt sich eine Gesamtglucosezunahme von ca.1,7 g (=4,4% der infundierten durchschnittlichen HES Menge)bei Gruppe I, eine Zunahme von 2,9 g (=9,6% der infundierten 3o g HES) bei Gruppe II und ein Anstieg von ca.3,1 g (=1o,5% HES) bei Gruppe III.




% Probanden
Abb.4
Hochmolekulare HES (1-2o)
2o
1o
o
o
1- 1o
11- 2o
21- 3o
31- 4o
41- 5o
51- 6o
61- 7o
71- 8o
81- 9o
91- 1oo
1o1- 15o
>15o
Niedermolekulare HES
(21-3o)
3o
2o
1o
o
Blutglucosezunahme Max.werte in %

4.2.Maltose

Auch der Serummaltosespiegel stieg bei allen drei Gruppen signifikant an.5o% der Probanden mit Maltoseanstieg zeigten ihr Maximum bereits nach Infusionsende,weitere 3o% hatten es drei Stunden nach Infusionsbeginn erreicht (Abb.5).

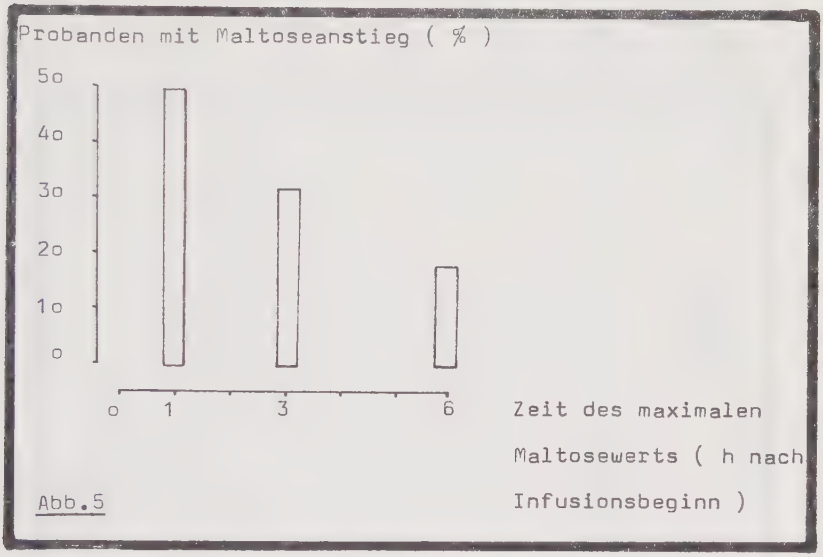
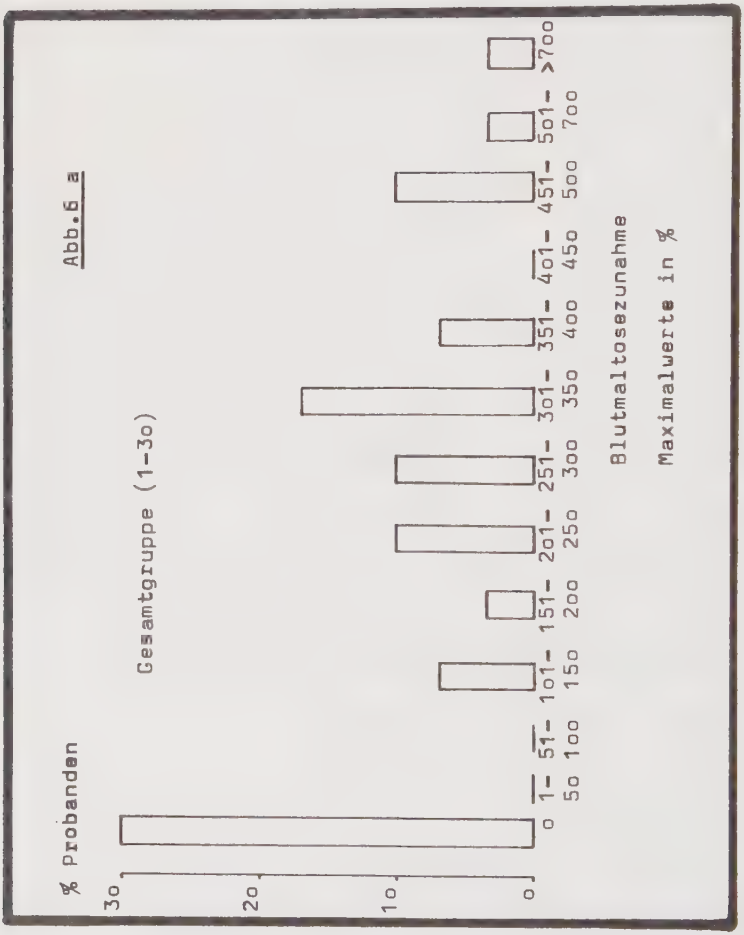
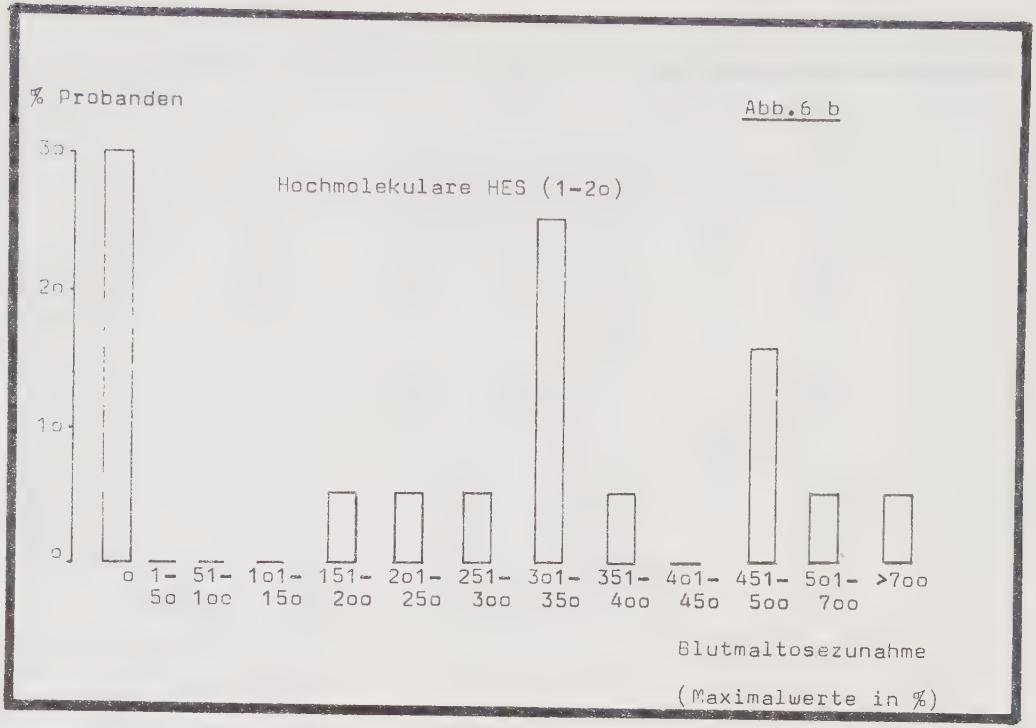


Abb.5

Die Kontrollgruppe zeigte einen Anstieg von 96 ± 26 mM (o,o33 ± o,oo9 mg/ml)auf 336 ± 87 uM (o,115 ± o,o3 mg/ml), was einer Zunahme von 24o% entspricht,Gruppe II von 96 ± 43 uM (o,o33 ± o,o15 mg/ml)auf 277 ± 131 uM (o,o95 ± o,o45 mg/ml)und Gruppe III von 85 ± 23 uM (o,o29 ± o,oo8 mg/ml)auf 213 ± 67 uM (o,o73 ± o,o23 mg/ml),was Zunahmen von 185 bzw.152% gleichkommt. Die prozentuale Zunahme schwankte bei den einzelnen Probanden zwischen 1oo und 7oo% des individuellen Maltose-

nullwerts (= Maltosekonzentration vor HES Infusion). In Abbildung 6 ist die Häufigkeitsverteilung des Maltoseanstiegs dargestellt,wiederum aufgeteilt in Gesamtgruppe (Abb.6 a)und hoch-(Abb.6 b)und niedermolekulare (Abb.6 c)HES Gruppen.Als absolute Maltosezunahmen ergeben sich ca.o,4 g (= 1% der HES)für Gruppe I,ca.o,31 g (= 1% der HES)für Gruppe II und ca.o,22 g (= o,75% der HES)für Gruppe III.




% Probanden
Abb.6 b
Hochmolekulare HES (1-2o)
3o
2o
1o
o
o
1-
5o
51-
1oo
1o1-
15o
151-
2oo
2o1-
25o
251-
3oo
3o1-
35o
351-
4oo
4o1-
45o
451-
5oo
5o1-
7oo
>7oo
Blutmaltosezunahme
(Maximalwerte in %)

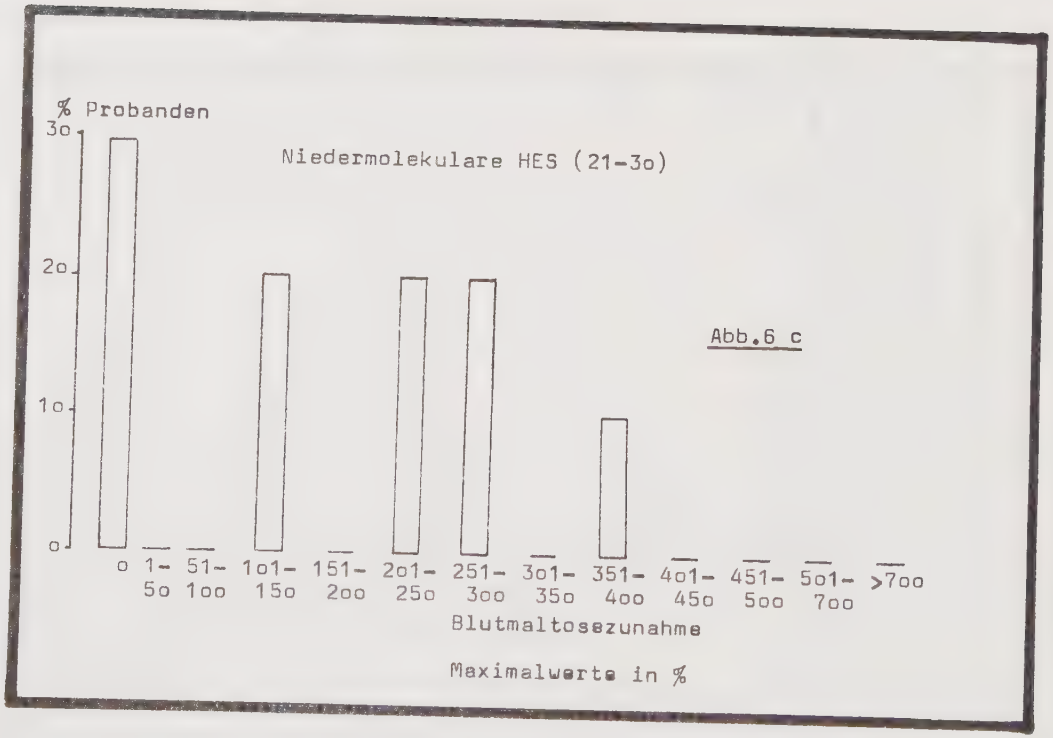

% Probanden
30
20
10
0
Niedermolekulare HES (21-30)
0
1-50
51-100
101-150
151-200
201-250
251-300
301-350
351-400
401-450
451-500
501-700
>700
Blutmaltosezunahme
Maximalwerte in %

Abb.6 c

4.3.Glucose-6-Phosphat und Fructose-6-Phosphat

Es wurde bei beiden Substanzen ein Anstieg in 7 von 1o Fällen ermittelt (G-6-P von 25,2 ± 6,8 uM auf 33,8 ± 8,8 uM;F-6-P von 9,o1 ± 2,5 uM auf 22,6 ± 11,9 uM),der sich aber in beiden Fällen bei der statistischen Überprüfung als nicht signifikant erwies.

4.4.In-vitro-Inkubation von HES 45o.ooo und HES 5o.ooo

4.4.1.Entstehung reduzierender Zucker

HES 45o.ooo

αAmylase setzt aus der im Ansatz vorhandenen HES innerhalb der beobachteten Zeit in Abhängigkeit von der eingesetzten Enzymaktivität zwischen 6 und 11 Gewichtsprozent reduzierender Zucker (als Maltose berechnet)frei.Dabei ist nach 45 Minuten bereits die Hälfte der in 72 h gebildeten Spaltstücke vorhanden (Abb.7 a).

HES 5o.ooo

Aus HES 5o.ooo werden innerhalb der beobachteten Zeit in Abhängigkeit der eingesetzten Enzymaktivität zwischen 9 und 16 Gewichtsprozent Maltose freigesetzt.Der Zeitpunkt des Auftretens der halben "Endmenge" hat sich um 15 Minuten verkürzt und liegt nun bei einer halben Stunde.

Die Menge an freigesetztem reduzierendem Zucker liegt also etwa 1,4 mal so hoch wie bei HES 45o.ooo (Abb.7 b).Vergleicht man die molekularen Substitutionsgrade der beiden HES-Präparate,so findet man einen Quotienten von o,71 für HES 5o.ooo zu HES 45o.ooo.Die freigesetzten Mengen redu-

zierender Zucker verhalten sich gerade umgekehrt:
6 zu 9 = o,66 (für 125 U/l ∝Amylase) und 11 zu 16 = o,69 (für 1ooo U/l ∝ Amylase).

Zu Abb.7 a und b:gezeichnet sind jeweils die Werte für eine ∝Amylaseaktivität von 1ooo U/l.Die Kurven für die geringeren Enzymaktivitäten verlaufen flacher und ergeben die niedrigeren Endwerte.

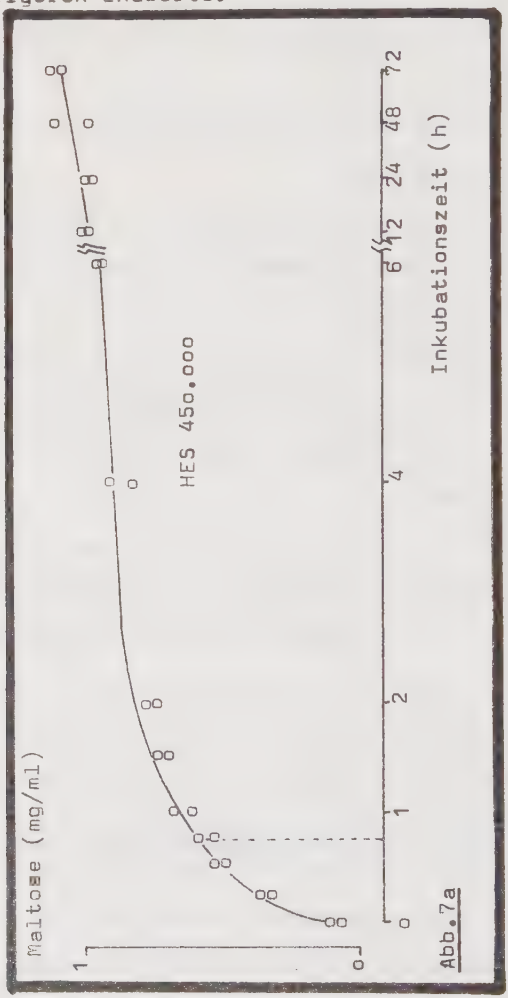


Abb.7a

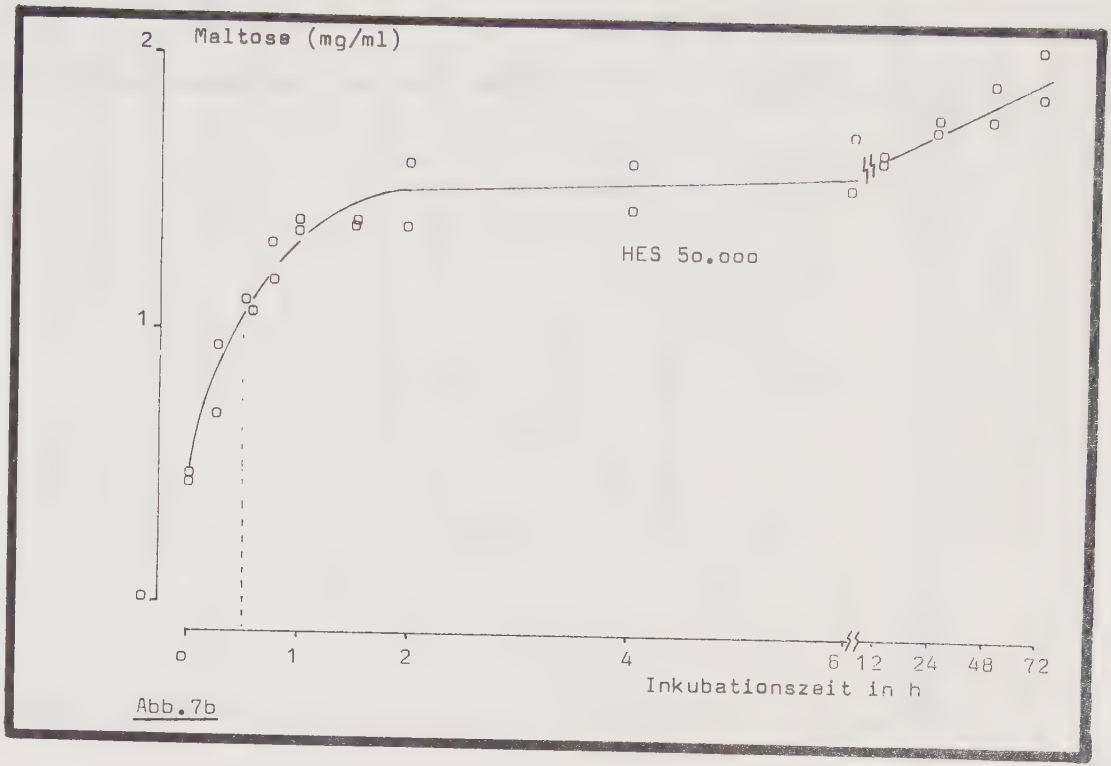

Maltose (mg/ml)
2
1
0
HES 5o.ooo
0
1
2
4
6
12
24
48
72
Inkubationszeit in h

Abb.7b

4.4.2.Molekulargewichtsverteilung in HES 45o.ooo und deren Änderung durch ∝Amylaseeinwirkung

HES 45o.ooo weist einen Molekulargewichtsbereich von 32ooo bis 82oooo auf (Abb.8).Davon nehmen die Molekulargewichte oberhalb des angegebenen durchschnittlichen Molekulargewichts ca.32% ein.Etwa 3,5% HES liegt im Bereich unter 5oooo,ist also der renalen Ausscheidung direkt zugänglich.

Die restlichen 64,5% der HES verteilen sich zu 18% auf den Bereich zwischen 3ooooo und 45oooo,15% zwischen 2ooooo und 3ooooo,18,5% zwischen 1ooooo und 2ooooo und 13,5% zwischen 5oooo und 1ooooo.Nach einer Stunde ∝Amylaseeinwirkung (1ooo U/l)sind von der im gesamten Molekulargewichtsbereich auffindbaren HES nur noch 18% im Bereich über 45oooo und 13,5% unter 5oooo.Nach sieben Tagen sind noch 8% im Bereich über 45oooo und 17,8% unter 5oooo auffindbar.Einen Vergleich der Molekulargewichtsverteilungen von HES 45o.ooo mit und ohne ∝Amylaseeinwirkung zeigen die Abbildungen 9 und 1o.

Im Vergleich deutlich erkennbar ist der rasche Abbau der Molekulargewichtsfraktion über 45oooo und ein schwächerer der Fraktion zwischen 3ooooo und 45oooo,sowie ein daraus resultierender Anstieg der prozentualen Anteile der mittleren und besonders der kleinen Molekulargewichte.

Diese in-vitro-Ergebnisse zeigen große Übereinstimmung mit in-vivo-Ergebnissen von Mishler et al (22).

Insgesamt wurden nach 1 bzw.168 h etwa 85-9o% der einge-

setzten HES Menge nach der Gelchromatographie im obigen Molekulargewichtsbereich von 32ooo bis 82ooo (s.Abb.8) wiedergefunden,was sich gut mit dem Ergebnis der Pseudo-Fehling-Methode deckt,daß also etwa 1o% der HES in kleinste Zuckereinheiten abbaubar sind.

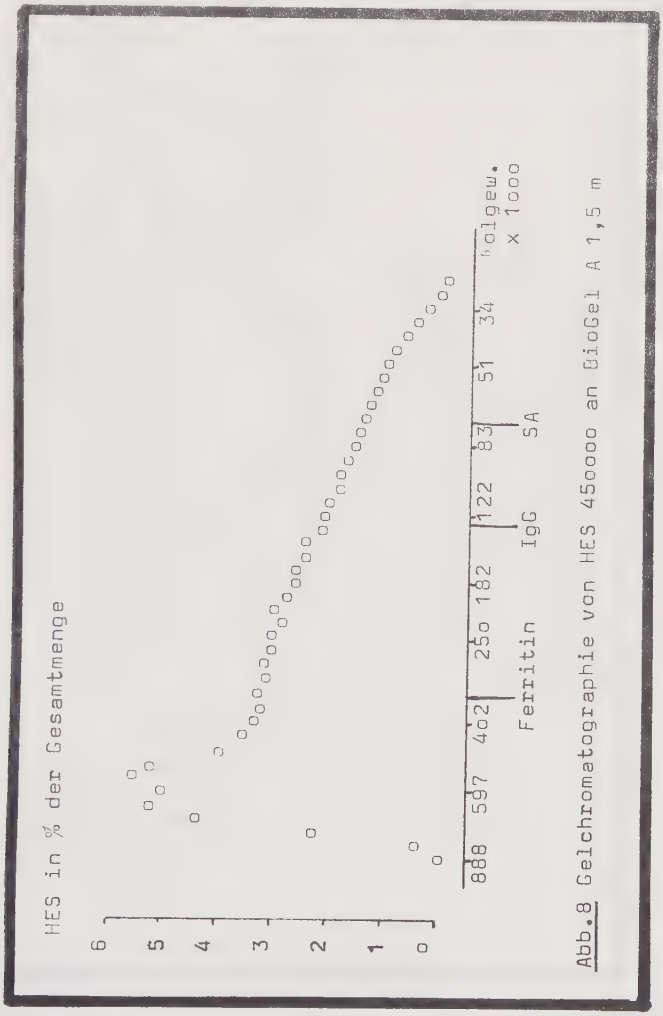


Abb.8 Gelchromatographie von HES 45oooo an SioGel A 1,5 m

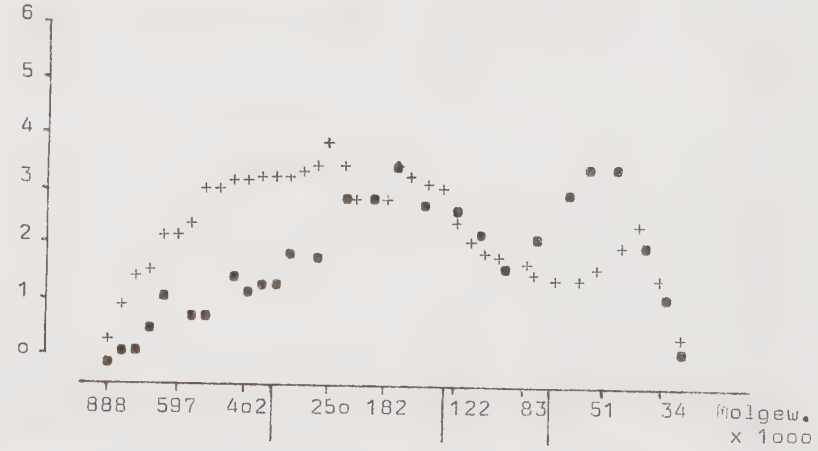


Abb.9 Gelchromatographie von HES nach ∝ Amylaseeinwirkung

++++ nach 1 h ●●●● nach 168 h

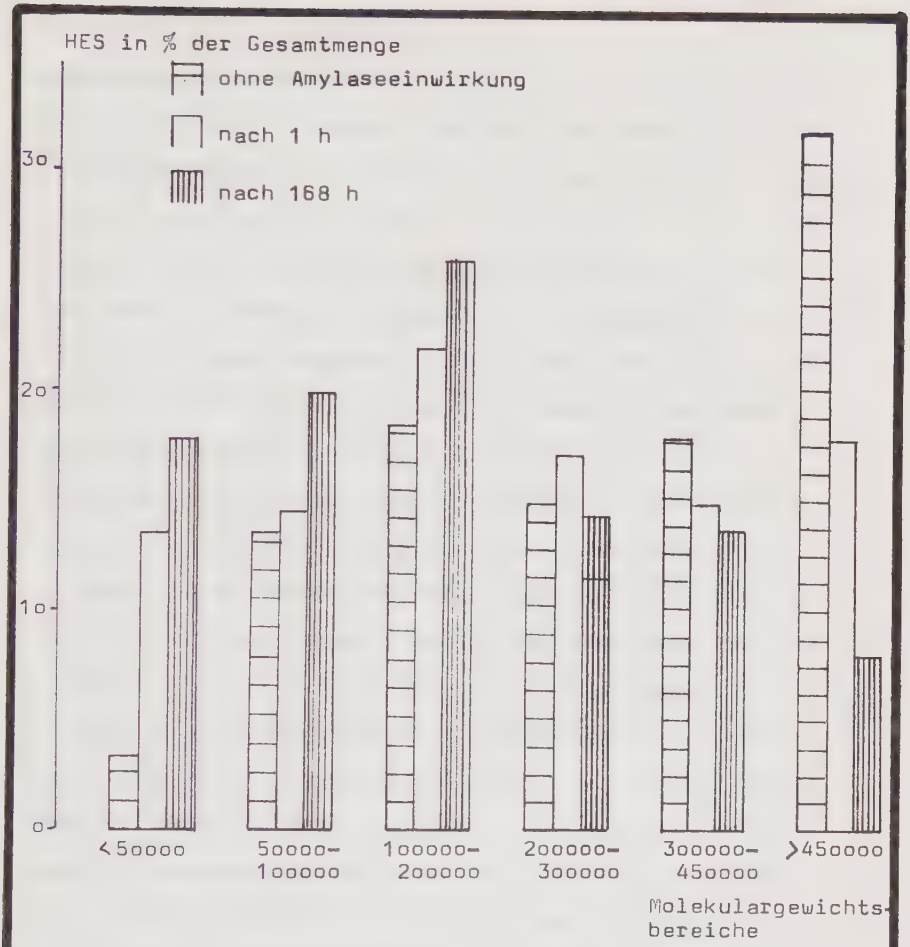


Abb.1o Vergleich der prozentualen Anteile der verschiedenen Molekulargewichtsbereiche bei HES ohne und mit Amylaseeinwirkung

5.Diskussion

Über die Höhe der Blutglucose-bzw.Blutmaltosespiegel nach HES Infusion gibt es in der Literatur keine genauen Angaben.Lediglich Mishler (2o,24)gibt an,daß nach Infusion mittelmolekularer HES (MG 2oo.ooo ,MS o,5)bei Gabe von 58 g HES pro Proband Glucosemaximalwerte auftraten,die 29-36 % über dem Präinfusionswert lagen.Meine Werte für den maximalen Glucoseanstieg liegen bei der Kontrollgruppe bei 55%,obwohl weniger HES (durchschnittlich 39g) infundiert wurde.Gruppe II und III weisen einen erheblich größeren Glucoseanstieg auf.Ich nehme an,daß die Differenz zwischen den Gruppen II und III und der Kontrollgruppe auf operativen Stress zurückzuführen ist.Nach Siegenthaler (26)kommt es fast immer nach größeren operativen Eingriffen zur Hyperglykämie.
Die Frage war,ob Glucose direkt vom HES-Molekül abgespalten wird oder ob der Glucoseanstieg aus dem Maltoseabbau resultiert.Diese Vermutung liegt nahe,da sich der maximale Anstieg der Glucose zeitlich nach dem maximalen Anstieg der Maltosewerte findet (vergl.Abb.3 und 4).
Betrachtet man die mittlere Maltosezunahme von o,o7 mg/ml und die mittlere Glucosezunahme von o,34 mg/ml,so wird deutlich,daß höchstens 2o% der Glucose aus Maltose stammen können.Außerdem zeigten stoffwechselgesunde Patienten,denen Maltosedosen infundiert wurden,die zehnmal höhere als hier gefundene Blutspiegel ergaben,keine

Glucosezunahme (6,7).Da die Kontrollgruppe keinem operativen Stress unterworfen war,nehme ich an,daß ihr Blutglucoseanstieg (insgesamt 1,7 g,also ca.4,4% der infundierten HES)dem HES-Abbau entstammt.Dem Abbau zu Maltose ist in den ersten sechs Stunden nur ca.1% der HES unterworfen.

Der maximale Glucose-bzw.Maltoseanstieg tritt bei den einzelnen Patienten zu verschiedenen Zeiten auf.Dies wird durch den normalen,stark variablen ∝Amylasespiegel im Serum (Normalwerte zwischen 75 und 3oo U/l)erklärbar. Ungeklärt bleibt,ob die Glucosebestimmung mit der Hexokinasemethode nur freie Glucose oder auch deren Hydroxyäthylderivate erfaßt und wie die Hydroxyäthylglucose weiter verstoffwechselt wird.Bogan (4)fand in seinem Tierversuch nur einen minimalen Prozentsatz der infundierten HES als CO_2 wieder,was dafür spricht,daß Hydroxyäthylglucose nicht zu CO_2 metabolisiert werden kann.Bei der in-vitro-Inkubation von HES 45o.ooo und HES 5o.ooo in einer Konzentration,die der maximalen Serumkonzentration entspricht,findet sich ein erwartetes Ergebnis:abhängig vom Substitutionsgrad liefert HES 5o.ooo schneller eine größere Menge reduzierender Zucker.Nimmt man eine mittlere physiologische ∝Amylaseaktivität von 25o U/l,so werden bei HES 45o.ooo 5% und bei HES 5o.ooo 6% nach einer Stunde als reduzierende Zucker wiedergefunden.Man kann daher davon ausgehen,daß die ∝Amylase im Serum nach HES Gabe die gemessenen Glucose-und Maltosemengen freisetzen kann.

Bei der Gelchromatographie von HES 45o.ooo nach einstündiger Inkubation mit ∝Amylase finden sich 85-9o% der ursprünglich inkubierten HES Menge im Molekulargewichtsbereich von 32ooo bis 82oooo wieder.1o-15% erscheinen mit einem wesentlich größeren Elutionsvolumen.Diese Menge entspricht recht gut der Menge an reduzierenden Zuckern, die mit Hilfe der Pseudofehlingmethode bestimmt wurde. Beim Auftreten von Glucose und Maltose nach HES Gabe handelt es sich meiner Meinung nach um einen kurzzeitigen Effekt.Der überwiegende Teil an reduzierenden Zuckern entsteht sowohl im Serum als auch im in-vitro-Versuch in den ersten 3-4 Stunden.Es könnte daher sein,daß aus der HES weiterhin Glucose und Maltose entstehen,dies jedoch in so geringem Maße,daß sie sofort vom Organismus verstoffwechselt werden und nicht mehr nachzuweisen sind. Für die Elimination der HES spielt der Abbau zu Glucose und Maltose eine untergeordnete Rolle - nur etwa 5% der HES wird so metabolisiert - ,was mit den Ergebnissen von Mishler et al.(23)in Einklang steht,daß HES nur soweit von der ∝Amylase abgebaut wird,bis die entstehenden Fragmente nierengängig sind und ausgeschieden werden. Im Falle der HES Anwendung bei Diabetikern sollte der kurzzeitige Glucoseanstieg jedoch beachtet werden.

6.Literatur

1.Banks,W.,Greenwood,C.T.,and Muir,D.D.
The Structure Of Hydroxyethylstarch
Br.J.Pharmac.47,172-178 (1973)

2.Bauer,H.,Voelter,W.
Ionenaustauschchromatographie von Kohlehydraten
Chromatographia Vol.9,No 9 (1976)

3.Bergmeyer,H.U.,Bernt,E.,Schmidt,F.,Stark,H.
Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie Weinheim

4.Bogan,R.K.,Gale,G.R.,Walken,R.P.
Fate Of ^{14}C-Labeled Hydroxyethylstarch In Animals
Toxicology And Applied Pharmacology 15,2o6-211 (1969)

5.Boon,J.C.,Jesch,F.,Ruig,J.,Messmer,K.
Intravascular Persistence Of Hydroxyethylstarch in Man
Eur.Surg.Res.8,497-5o3 (1976)

6.Dürr,H.K.,Bode,Chr.,Bonnet,M.,Bode,J.Ch.
Maltoselösungen zur Infusionstherapie in der inneren Medizin
INA Band 13 Symposium in Homburg/Saar
Georg Thieme Verlag Stuttgart

7.Götz,E.,Reinauer,H.
Über den Abbau von infundierter Maltose beim Menschen
INA Band 13 Symposium in Homburg/Saar
Georg Thieme Verlag Stuttgart

8. Gofferje,H.,Kozlik,V.
Zur Hyperamylasämie nach Infusion von Hydroxyäthylstärke unterschiedlicher Molekulargewichtsverteilungen
Infusionstherapie 4,141-144 (1977)

9. Gutmann,I.
Methoden der enzymatischen Analyse (Bergmeyer,H.U.ed)
Verlag Chemie Weinheim

1o. Hempel,V.,Metzger,G.,Unseld,H.,Schare,R.
Der EInfluß der Hydroxyäthylstärkelösung auf Kreislauf und Nierenfunktion bei hypovolumischen Patienten
Anaesthesist 24,198-2o1 (1975)

11. Jesch,F.,Hübner,G.,Zenntobel,V.,Zimmermann,M.,Messmer,K.
Hydroxyäthylstärke (HES 45o/o,7)in Plasma und Leber Konzentrationsverlauf und biologische Veränderungen beim Menschen
Infusionstherapie 6,112-117 (1979)

12. Köhler,H.,Kirch,W.,Pitz,H.
Volumenzweiteffekt nach einmaliger Infusion von Hydroxyäthylstärke
Klin.Wochenschrift 56,977-983 (1978)

13. Köhler,H.,Kirch,W.,Vogt,J.,Höffler,D.
Pharmakokinetik von Hydroxyäthylstärke bei Niereninsuffizienz
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.83,1976-1978 (1977)

14. Köhler,H.,Kirch,W.,Weihrauch,T.R.,Prellwitz,W.,Horstmann,H.
Makroamylasemia After Treatment With Hydroxyethylstarch
Europ.J.Clin.Invest.7,2o5-211 (1977)

15.Kori-Lindner,C.,Hubert,H.
Klinische Erfahrungen mit einer 6%igen Hydroxyäthylstärke 40000 Lösung;Kreislaufparameter,Verträglichkeit
Infusionstherapie 5,93-98 (1978)

16.Lang,G.,Michal,G.
Methoder der enzymatischen Analyse (Bergmeyer,H.U.ed)
Verlag Chemie Weinheim

17.Lehninger,A.L.
Biochemie 2.Auflage
Verlag Chemie Weinheim

18.Lindblad,G.,Falk,J.
Konzentrationsverlauf von Hydroxyäthylstärke und Dextran in Serum und Leber von Kaninchen und histopathologische Folgen der Speicherung von Hydroxyäthylstärke
Infusionstherapie 3,301-303 (1976)

19.Metcalf,W.,Papadopoulos,A.,Tufaro,R.,Barth,A.
A Clinical Physiologic Study Of Hydroxyethylstarch
Surgery,Gynecology and Obstretics 255-267 (1970)

20.Mishler,J.M.
Pharmakokinetik mittelmolekularer Hydroxyäthylstärke
Infusionstherapie 7,96-102 (1980)

21.Mishler,J.M.,Beez,M.
Die Mathematische Beschreibung der intravasalen Ausscheidung von Hydroxyäthylstärke nach wiederholten Infusionen beim Menschen
Infusionstherapie 6,119-122 (1979)

22.Mishler,J.M.,Ricketts,C.R.,Parkhouse,E.J.
Changes In The Molecular Composition Of Circulating Hydroxyethylstarch Following Consecutive Daily Infusions In Man
British Journal Of Pharmacology (1979) 7,5o5-5o9

23.Mishler,J.M.,Ricketts,C.R.,Parkhouse,E.J.
The Catabolism Of Low Molecular Weight Hydroxyethylated Amylopectin In Man III
Further Degradation Of Excreted Polymer Fragments
Int.J.Clin.Pharm.Ther.and Tox. Vol 18,No 3,12o-121 (198o)

24.Mishler,J.M.,Ricketts,C.R.,Parkhouse,E.J.,Barberg,H.,Gross,R
Catabolism Of Low Molecular Weight Hydroxylated Amylopektin In Man I
Changes In The Circulating Molecular Composition
J.Lab.Clin.Med. 841 ff (Dec 1979)

25.Rock,G.,Wiese,P.
Plasma Expansion During Granulocyte Procurement
Cumulative Effect Of Hydroxyethylstarch
Blood,Vol 53,No 6,1156-1163 (1979)

26.Siegenthaler,W.
Klinische Pathophysiologie Seite 298
Georg Thieme Verlag Stuttgart

27.Thompson,W.L.,Fukushima,T.,Matsuo,J.,Kishikawa,T.
Intravasale Persistenz ,Gewebsspeicherung und Ausscheidung von Hydroxyäthylstärke
Infusionstherapie 6,151-155 (1979)

28. Yoshida, M., Yamashita, T., Matsuo, J., Kishikawa, T.
Enzymic Degradation Of Hydroxylated Starch
Die Stärke 25, 373-376 (1973)

7.Zusammenfassung

An 3o Probanden wurden nach Hydroxyäthylstärkeinfusion die Konzentrationen von Blutglucose und -maltose gemessen.Es ergaben sich Zunahmen der Glucose und Maltøse,die etwa 5% der infundierten Hydroxyäthylstärke entsprachen.In vitro wurde nachgewiesen,daß ∝Amylase in physiologischen Aktivitäten aus Hydroxyäthylstärke innerhalb kurzer Zeit ähnliche Mengen reduzierender Zucker freisetzen kann.Die Molekulargewichtsverteilung von hochmolekularer Hydroxyäthylstärke verschiebt sich unter ∝Amylaseeinwirkung schnell von den hohen zu mittleren und kleinen Molekulargewichten.

Lebenslauf

Am 18.Januar 1956 wurde ich,Karin Schuster-Gossler, als Tochter des Gustav Schuster und der Frieda Schuster,geb.Markert,in 7119 Forchtenberg-Ernsbach geboren.
1963 wurde ich in die Grundschule in Forchtenberg-Ernsbach eingeschult.Im Dezember 1966 wechselte ich ins Hohenlohe-Gymnasium in 7110 Öhringen über, wo ich im Juni 1975 das Abitur ablegte.
Das Studium der Medizin begann ich im September 1975 in Tübingen.
Die ärztliche Vorprüfung legte ich im August 1977 ab,den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung im März 1979 und den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung im März 1981.
Der schriftliche Teil des Staatsexamens fand am 6.4.1982 ,der mündliche Teil am 5.5.1982 in Reutlingen statt.
Die Dissertation erfolgte bei Herrn Prof.Dr.Hempel mit freundlicher Unterstützung durch Herrn Prof.Dr. Heller.Der praktische Teil der Arbeit erstreckte sich vom Frühjahr 1979 bis Frühjahr 1980.
Am 29.Dez.1979 heiratete ich meinen Mann Achim Gossler, und am 2.Mai 1980 wurde unser Sohn Janik geboren.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45